(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0099676
(43) 공개일자 2013년09월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 69/157 (2006.01) *B01J 19/18* (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0021366
(22) 출원일자 2012년02월29일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
박혜영
서울특별시 강남구 압구정동 현대아파트 86-603
임소연
대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 409-1601
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이를 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 알콕시페닐프로펜온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이를 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 의한 알콕시페닐프로펜온 유도체는 산화를 유도한 뇌신경 세포에 대하여 보호효과가 종래 비타민 E와 같이 항산화 역할을 하는 트롤록스보다 뇌신경 세포의 보호 효과가 매우 우수하므로 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 또는 뇌신경 세포 보호용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

(72) 발명자

강영희

충청북도 청주시 상당구 금천동 100-48

손형진

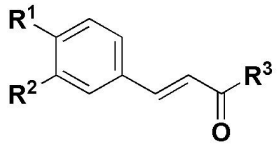
서울 용산구 한강로3가 용산시티파크1단지 아파트 102동 3402호

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R^1은 수소 또는 O-R^4이고;

R^2는 수소 또는 O-R^5이고;

R^3는 하이드록시, O-R^6 또는 -NR^7R^8이고;

R^4, R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 C_1-C_{12} 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_2-C_{12} 직쇄 또는 측쇄 알케닐, 비치환 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알콕시로 치환된 C_5-C_6 아릴 또는 C_5-C_6 아릴 C_1-C_4 알킬이고;

R^7은 수소 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

R^8은 수소, C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하이드록시로 치환된 C_5-C_6 아릴 또는 C_5-C_6 아릴 C_1-C_4 알킬이고;

이때, R^7과 R^8은 이들이 결합되어 있는 질소원자와 함께 비치환되거나, 하이드록시 또는 페닐로 치환된 5-6원자 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학식 1에서,

R^1은 수소 또는 O-R^4이고;

R^2는 수소 또는 O-R^5이고;

R^3는 하이드록시, O-R^6 또는 -NR^7R^8이고;

R^4, R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 에테닐, 프로페닐, 1-부텐-3-일, 이소부테닐, 제라닐, 벤질 또는 p-메톡시벤질이고;

R^7은 수소, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이고;

R^8은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 페닐, 하이드록시페닐 또는 벤질이고;

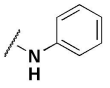
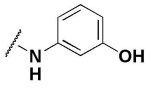
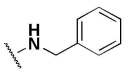
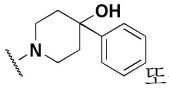
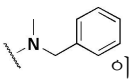
이때, R^7과 R^8은 이들이 결합되어 있는 질소원자와 함께 비치환되거나, 하이드록시 또는 페닐로 치환된 피페리딘을 형성하는 것을 특징으로 하는 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화학식 1에서,

R^1은 수소 또는 O-R^4이고;

R^2는 수소 또는 O-R^5이고;

R^3는 OH, O-R^6,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  이고;

R^4는 메틸, 에틸, 프로필, 이소부틸, 1-부텐-3-일, 제라닐, 벤질 또는 p-메톡시벤질이고;

R^5는 메틸, 1-부텐-3-일, 벤질 또는 p-메톡시벤질이고; 및

R^6는 메틸 또는 에틸인 것을 특징으로 하는 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체는:

(1) (E)-메틸 3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴레이트;

(2) (E)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴산;

(3) (E)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드;

(4) (E)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-N-페닐아크릴아미드;

(5) (E)-N-(3-하이드록시페닐)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴아미드;

(6) (E)-N-벤질-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴아미드;

(7) (E)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-1-(피페리딘-1-일)프로-2-펜-1-온;

(8) (E)-1-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)프로-2-펜-1-온;

(9) (E)-N-벤질-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-N-메틸아크릴아미드;

(10) (E)-메틸3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴레이트;

(11) (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산;

(12) (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N,N디메틸아크릴아미드;

(13) (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N-페닐아크릴아미드;

(14) (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N-(3-하이드록시페닐)아크릴아미드;

(15) (E)-N-벤질-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴아미드;

(16) (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-1-(피페리딘-1-일)프로-2-펜-1-온;

(17) (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-1-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)프로-2-펜-1-온;

(18) (E)-N-벤질-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N-메틸아크릴아미드;

(19) (E)-메틸3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴레이트;

(20) (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴산;

(21) (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드;

(22) (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)-N-페닐아크릴아미드;

(23) (E)-N-(3-하이드록시페닐)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴아미드;

(24) (E)-N-벤질-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴아미드;

(25) (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)-1-(피페리딘-1-일)프로-2-펜-1-온;

(26) (E)-1-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)프로-2-펜-1-온;

(27) (E)-N-벤질-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)-N-메틸아크릴아미드;

(28) (E)-에틸3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴레이트;

(29) (E)-에틸3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴레이트;

(30) (E)-에틸3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴레이트;

(31) (E)-에틸3-(4-에톡시-3-메톡시페닐)아크릴레이트;

(32) (2E)-3-(4-((E)-3,7-디메틸옥타-2,6-디에닐옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산;

(33) (E)-3-(4-(부테-3-닐옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산;

(34) (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산;

(35) (E)-3-(3-(부테-3-닐옥시)페닐)아크릴산;

(36) (E)-3-(3-(벤질옥시)페닐)아크릴산;

(37) (E)-3-(4-에톡시-3-메톡시페닐)아크릴산;

(38) (E)-3-(3-(4-메톡시벤질옥시)페닐)아크릴산;

(39) (E)-메틸3-(4-에톡시-3-메톡시페닐)아크릴레이트;

(40) (E)-3-(4-(부테-3-닐옥시)페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드;

(41) (E)-N-벤질-3-(4-(부테-3-닐옥시)페닐)아크릴아미드;

(42) (E)-N-벤질-3-(4-(부테-3-닐옥시)페닐)-N-메틸아크릴아미드;

(43) (E)-3-(4-(벤질옥시)페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드;

(44) (E)-N-벤질-3-(4-(벤질옥시)페닐)아크릴아미드;

(45) (E)-N-벤질-3-(4-(벤질옥시)페닐)-N-메틸아크릴아미드;

(46) (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드;

(47) (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-N-벤질아크릴아미드;

(48) (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-N-벤질-N-메틸아크릴아미드;

(49) (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드; 및

(50) (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N-벤질-N-메틸아크릴아미드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

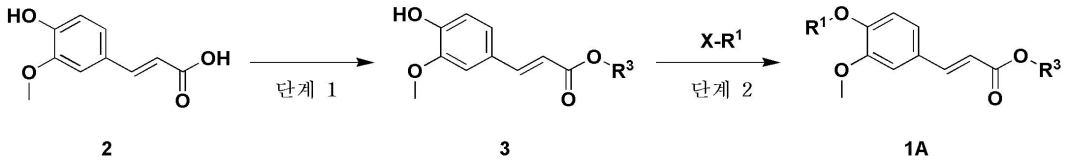
청구항 5

하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

화학식 2의 화합물을 산 존재하에 알코올 화합물과 반응시켜 화학식 3의 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1에서 얻은 화학식 3의 화합물을 $X\text{-}R^1$ 화합물과 반응시켜 화학식 1A의 화합물을 얻는 단계(단계 2)를 포함하여 제조되는 것을 특징으로 하는 제1항의 알콕시페닐프로펜온 유도체의 제조방법:

[반응식 1]



2 3 1A

(상기 반응식 1에서 R^1 및 R^3는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, X는 할로겐이고, 상기 화학식 1A는 제1항의 화학식 1에 포함된다).

청구항 6

하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

화학식 1A의 화합물과 HCl·NR^7R^8 화합물을 커플링 반응시켜 화학식 1B의 화합물을 얻는 단계를 포함하여 제조되는 것을 특징으로 하는 제1항의 알콕시페닐프로펜온 유도체의 제조방법:

[반응식 2]



1A 1B

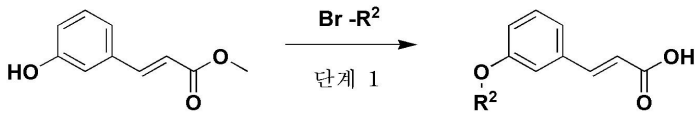
(상기 반응식 1에서 R^1, R^7 및 R^8은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, 상기 화학식 1B는 제1항의 화학식 1에 포함된다).

청구항 7

하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이,

화학식 4의 화합물과 Br-R^3 화합물을 반응시켜 화학식 1C의 화합물을 얻는 단계를 포함하여 제조되는 것을 특징으로 하는 제1항의 알콕시페닐프로펜온 유도체의 제조방법:

[반응식 3]



4 1C

(상기 반응식 3에서, R^2는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, 상기 화학식 1C는 제1항의 화학식 1에 포함된다).

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화학식 1로 표시되는 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 퇴행성 뇌질환은 뇌졸중, 중풍, 치매, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 피크(Pick)병 또는 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeld-Jakob)병인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화학식 1로 표시되는 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 뇌신경 세포 보호용 약학적 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 알콕시페닐프로펜온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이를 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 현대인들의 생활은 바쁜 일상으로 인해 서구화된 식습관 및 식문화에 지나치게 노출되어 있다. 이러한 환경에 의해 인체의 노화와 암, 심혈관계 질환 등 만성질환이 계속해서 증가함에 따라 소비자들은 식품 소재들의 영양공급측면의 1차적 기능을 넘어 건강 증진 및 질병 예방 효과 측면의 3차적 기능으로 관심이 증대되어 건강기능성 식품에 대한 관심이 꾸준히 증가하고 있다. 특히, 고령화 사회를 맞이하여 노화에 따라 증가되는 알츠하이머병이나 파킨슨병과 같은 신경변성 질환의 원인 해명과 치료법 개발은 중요한 과제로 여겨지고 있으며, 인체의 노화와 질병을 유발하는 자유 라디칼(free radicals)은 인체 내에서 정상적인 대사과정 중 물리화학적 및 생물학적 스트레스로 인해 형성되어 세포막을 손상시키고 단백질 분해와 지질의 과산화 등을 일으켜 신경장애와 지질대사 장애 등을 유발시킨다. 나아가 리포솜(liposome), 데옥시리보스(deoxyribose) 및 단백질(protein) 등을 공격하여 산화를 유발시킴으로서 인체의 노화와 여러 가지 성인질병인 동맥경화증, 류마티스 관절염, 만성염증 및 암 등을 촉진시킨다.

[0003] 특히, 최근에는 뇌졸중, 알쯔하이머병, 파킨슨병과 같은 뇌신경 질환의 병태생리에 있어서 자유 라디칼(free radical)과 같은 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)이 중요한 역할을 함이 밝혀져 있으며, 이러한 산화적 스트레스에 의한 지질의 과산화가 퇴행성 신경질환을 일으킨다는 연구결과들이 보고되고 있다.

[0004] 즉, 산화적 스트레스에 의해 생성되는 각종 활성산소종은 이들 급·만성 퇴행성 신경질환에서 특정 신경세포군의 손상을 유발시키는 공통적인 기전으로 여겨지고 있다. 최근 허혈성 뇌졸중의 뇌 손상 기전 연구 동향 중에서 주목할 만한 것은 허혈 및 재관류 시, 발생되는 라디칼들이 신경세포 손상에 중요한 역할을 한다는 것이다.

[0005] 이러한 산화적 스트레스를 유발하는 자유 라디칼을 억제하는 생리작용으로는 하이드로젠퍼록시데이스(hydrogen peroxidase), 카탈라제(catalase) 및 슈퍼옥사이드 음이온 라디칼(superoxide anion radical)을 정상 상태의 산소로 전환시켜 주는 수퍼옥사이드 디스뮤타제(superoxide dismutase(SOD)) 등과 같은 효소 반응계와 자유 라디칼에 전자를 공여하여 산화를 억제하는 전자공여작용, 그리고 유사활성 등의 비효소적 반응계가 존재한다.

[0006] 현재까지 퇴행성 신경질환의 대표적인 치료법으로는 항산화제 처리, 세포이식 및 외과적 수술 등 다양한 치료법이 제시되고 있지만 뇌조직의 경우 일단 손상이 되면 기능회복이 어렵기 때문에 여러 가지 위험 부담이 있어 적합한 치료제 및 방법이 없는 것이 현실이다. 이에, 세포 본래 갖추고 있는 ROS에 대한 방어기구를 증강 시킴으로서, 산화스트레스에 대한 신경세포의 취약성을 개선할 수 있는 뇌 신경세포를 포함한 인체 내 신경세포보호 효과를 갖는 약물의 개발이 요구되고 있으나, 아직까지 항산화성을 기반으로 한 신경세포 보호용 약물에 대한 연구는 아직 미비한 실정이다.

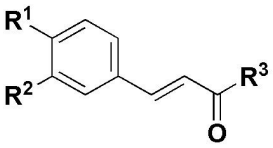
[0007] 이에 본 발명자들은 세포 본래의 ROS에 대한 방어기능을 증강시켜 산화스트레스에 대한 취약성을 개선시킬 수 있는 새로운 뇌 신경 세포 보호제를 개발하기 위하여 연구하던 중, 알콕시페닐프로펜온 유도체들이 뇌 신경 세포의 생존력을 높힘으로써, 뇌 신경세포 보호에 유용하게 사용될 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 하기 화학식 1로 표시되는 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다:

[0009] [화학식 1]

[0010] 

[0011] (상기 화학식 1에서 R^1 내지 R^3는 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

[0012] 본 발명의 다른 목적은 상기 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

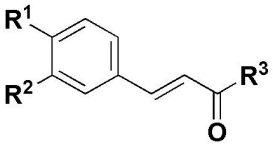
[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 다른 목적은 상기 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 뇌신경 세포 보호용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0016] [화학식 1]

[0017] 

[0018] (상기 화학식 1에서 R^1 내지 R^3는 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

[0019] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0020] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0021] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 뇌신경 세포 보호용 약학적 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0022] 본 발명에 의한 알콕시페닐프로펜온 유도체는 산화를 유도한 뇌신경 세포에 대하여 보호효과가 종래 비타민 E와 같이 항산화 역할을 하는 트롤록스보다 뇌신경 세포의 보호 효과가 매우 우수하므로 퇴행성 뇌질환의 예방 또는

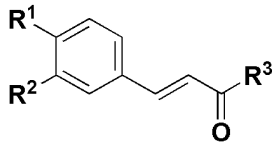
치료용 약학적 조성물 또는 뇌신경 세포 보호용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0024] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다:

화학식 1

[0025] 

[0026] 상기 화학식 1에서,

[0027] R^1은 수소 또는 O-R^4이고;

[0028] R^2는 수소 또는 O-R^5이고;

[0029] R^3는 하이드록시, O-R^6 또는 -NR^7R^8이고;

[0030] R^4, R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 C_1-C_{12} 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_2-C_{12} 직쇄 또는 측쇄 알케닐, 비치환 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알콕시로 치환된 C_5-C_6 아릴 또는 C_5-C_6 아릴 C_1-C_4 알킬이고;

[0031] R^7은 수소 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

[0032] R^8은 수소, C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하이드록시로 치환된 C_5-C_6 아릴 또는 C_5-C_6 아릴 C_1-C_4 알킬이고;

[0033] 이때, R^7과 R^8은 이들이 결합되어 있는 질소원자와 함께 비치환되거나, 하이드록시 또는 페닐로 치환된 5-6원자 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다.

[0034] 바람직하게는,

[0035] R^1은 수소 또는 O-R^4이고;

[0036] R^2는 수소 또는 O-R^5이고;

[0037] R^3는 하이드록시, O-R^6 또는 -NR^7R^8이고;

[0038] R^4, R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 에테닐, 프로페닐, 1-부텐-3-일, 이소부테닐, 제라닐, 벤질 또는 p-메톡시벤질이고;

[0039] R^7은 수소, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이고;

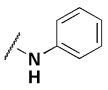
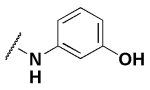
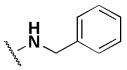
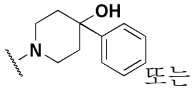
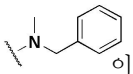
[0040] R^8은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 페닐, 하이드록시페닐 또는 벤질이고;

[0041] 이때, R^7과 R^8은 이들이 결합되어 있는 질소원자와 함께 비치환되거나, 하이드록시 또는 페닐로 치환된 피페리딘을 형성한다.

[0042] 더욱 바람직하게, 상기 화학식 1에서

[0043] R^1은 수소 또는 O-R^4이고;

[0044] R^2는 수소 또는 O-R^5이고;

[0045] R^3는 OH, O-R^6, , , , , , 또는 이고;

[0046] R^4는 메틸, 에틸, 프로필, 이소부틸, 1-부텐-3-일, 제라닐, 벤질 또는 p-메톡시벤질이고;

[0047] R^5는 메틸, 1-부텐-3-일, 벤질 또는 p-메톡시벤질이고; 및

[0048] R^6는 메틸 또는 에틸이다.

[0049] 또한, 상기 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체를 보다 구체적으로 예시하면 다음과 같다:

[0050] (1) (E)-메틸 3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴레이트;

[0051] (2) (E)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴산;

[0052] (3) (E)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드;

[0053] (4) (E)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-N-페닐아크릴아미드;

[0054] (5) (E)-N-(3-하이드록시페닐)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴아미드;

[0055] (6) (E)-N-벤질-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴아미드;

[0056] (7) (E)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-1-(피페리딘-1-일)프로-2-펜-1-온;

[0057] (8) (E)-1-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)프로-2-펜-1-온;

[0058] (9) (E)-N-벤질-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-N-메틸아크릴아미드;

[0059] (10) (E)-메틸3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴레이트;

[0060] (11) (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산;

[0061] (12) (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N,N디메틸아크릴아미드;

[0062] (13) (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N-페닐아크릴아미드;

[0063] (14) (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N-(3-하이드록시페닐)아크릴아미드;

[0064] (15) (E)-N-벤질-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴아미드;

[0065] (16) (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-1-(피페리딘-1-일)프로-2-펜-1-온;

[0066] (17) (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-1-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)프로-2-펜-1-온;

[0067] (18) (E)-N-벤질-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N-메틸아크릴아미드;

[0068] (19) (E)-메틸3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴레이트;

[0069] (20) (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴산;

[0070] (21) (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드;

[0071] (22) (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)-N-페닐아크릴아미드;

[0072] (23) (E)-N-(3-하이드록시페닐)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴아미드;

[0073] (24) (E)-N-벤질-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴아미드;

[0074] (25) (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)-1-(피페리딘-1-일)프로-2-펜-1-온;

[0075] (26) (E)-1-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)프로-2-펜-1-온;

[0076] (27) (E)-N-벤질-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)-N-메틸아크릴아미드;

[0077] (28) (E)-에틸3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴레이트;

[0078] (29) (E)-에틸3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴레이트;

[0079] (30) (E)-에틸3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴레이트;

[0080] (31) (E)-에틸3-(4-에톡시-3-메톡시페닐)아크릴레이트;

[0081] (32) (2E)-3-(4-((E)-3,7-디메틸옥타-2,6-디에닐옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산;

[0082] (33) (E)-3-(4-(부테-3-닐옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산;

[0083] (34) (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산;

[0084] (35) (E)-3-(3-(부테-3-닐옥시)페닐)아크릴산;

[0085] (36) (E)-3-(3-(벤질옥시)페닐)아크릴산;

[0086] (37) (E)-3-(4-에톡시-3-메톡시페닐)아크릴산;

[0087] (38) (E)-3-(3-(4-메톡시벤질옥시)페닐)아크릴산;

[0088] (39) (E)-메틸3-(4-에톡시-3-메톡시페닐)아크릴레이트;

[0089] (40) (E)-3-(4-(부테-3-닐옥시)페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드;

[0090] (41) (E)-N-벤질-3-(4-(부테-3-닐옥시)페닐)아크릴아미드;

[0091] (42) (E)-N-벤질-3-(4-(부테-3-닐옥시)페닐)-N-메틸아크릴아미드;

[0092] (43) (E)-3-(4-(벤질옥시)페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드;

[0093] (44) (E)-N-벤질-3-(4-(벤질옥시)페닐)아크릴아미드;

[0094] (45) (E)-N-벤질-3-(4-(벤질옥시)페닐)-N-메틸아크릴아미드;

[0095] (46) (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드;

[0096] (47) (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-N-벤질아크릴아미드;

[0097] (48) (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-N-벤질-N-메틸아크릴아미드;

[0098] (49) (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드; 및

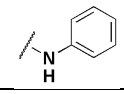
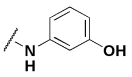
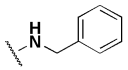
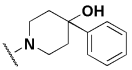
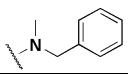
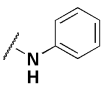
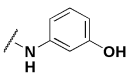
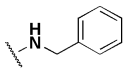
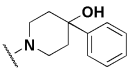
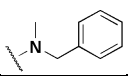
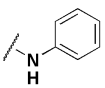
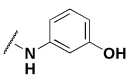
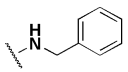
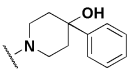
[0099] (50) (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N-벤질-N-메틸아크릴아미드.

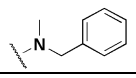
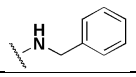
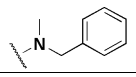
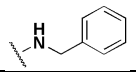
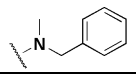
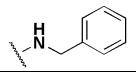
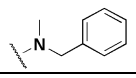
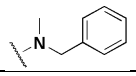
[0100] 상기 구체적으로 예시한 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체의 치환기 구조를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0101]

실시예	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
1	O-R^4	O-R^5	O-R^6	프로필	메틸	메틸

2	O-R^4	O-R^5	O-R^6	프로필	메틸	수소
3	O-R^4	O-R^5		프로필	메틸	-
4	O-R^4	O-R^5		프로필	메틸	-
5	O-R^4	O-R^5		프로필	메틸	-
6	O-R^4	O-R^5		프로필	메틸	-
7	O-R^4	O-R^5		프로필	메틸	-
8	O-R^4	O-R^5		프로필	메틸	-
9	O-R^4	O-R^5		프로필	메틸	-
10	O-R^4	O-R^5	O-R^6	벤질	메틸	메틸
11	O-R^4	O-R^5	O-R^6	벤질	메틸	수소
12	O-R^4	O-R^5		벤질	메틸	-
13	O-R^4	O-R^5		벤질	메틸	-
14	O-R^4	O-R^5		벤질	메틸	-
15	O-R^4	O-R^5		벤질	메틸	-
16	O-R^4	O-R^5		벤질	메틸	-
17	O-R^4	O-R^5		벤질	메틸	-
18	O-R^4	O-R^5		벤질	메틸	-
19	O-R^4	O-R^5	O-R^6	이소부틸	메틸	메틸
20	O-R^4	O-R^5	O-R^6	이소부틸	메틸	수소
21	O-R^4	O-R^5		이소부틸	메틸	-
22	O-R^4	O-R^5		이소부틸	메틸	-
23	O-R^4	O-R^5		이소부틸	메틸	-
24	O-R^4	O-R^5		이소부틸	메틸	-
25	O-R^4	O-R^5		이소부틸	메틸	-
26	O-R^4	O-R^5		이소부틸	메틸	-

27	O-R^4	O-R^5		이소부틸	메틸	-
28	O-R^4	O-R^5	O-R^6	프로필	메틸	에틸
29	O-R^4	O-R^5	O-R^6	벤질	메틸	에틸
30	O-R^4	O-R^5	O-R^6	이소부틸	메틸	에틸
31	O-R^4	O-R^5	O-R^6	에틸	메틸	메틸
32	O-R^4	O-R^5	O-R^6	제라닐	메틸	수소
33	O-R^4	O-R^5	O-R^6	1-부텐-3-일	메틸	수소
34	O-R^4	O-R^5	O-R^6	4-메톡시벤질	메틸	수소
35	수소	O-R^5	O-R^6	-	1-부텐-3-일	수소
36	수소	O-R^5	O-R^6	-	벤질	수소
37	수소	O-R^5	O-R^6	-	4-메톡시벤질	수소
38	O-R^4	O-R^5	O-R^6	에틸	메틸	메틸
39	O-R^4	O-R^5	O-R^6	에틸	메틸	수소
40	O-R^4	수소		1-부텐-3-일	-	-
41	O-R^4	수소		1-부텐-3-일	-	-
42	O-R^4	수소		1-부텐-3-일	-	-
43	O-R^4	수소		벤질	-	-
44	O-R^4	수소		벤질	-	-
45	O-R^4	수소		벤질	-	-
46	O-R^4	수소		p-메톡시벤질	-	-
47	O-R^4	수소		p-메톡시벤질	-	-
48	O-R^4	수소		p-메톡시벤질	-	-
49	O-R^4	O-R^5		p-메톡시벤질	메틸	-
50	O-R^4	O-R^5		p-메톡시벤질	메틸	-

[0102] 본 발명의 화학식 1의 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류와 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에

이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

[0103] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1의 유도체를 유기용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조하여 제조되거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조하거나 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[0104] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0105] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 유도체 및 이의 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물, 이성질체 등을 모두 포함한다.

[0106] 나아가, 본 발명은 알콕시페닐프로펜온 유도체의 제조방법을 제공한다.

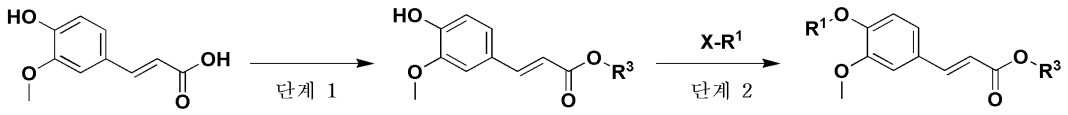
[0107] **제법 1**

[0108] 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

[0109] 화학식 2의 화합물을 산 존재하에 알코올 화합물과 반응시켜 화학식 3의 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및

[0110] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 3의 화합물을 $X\text{-}R^1$ 화합물과 반응시켜 화학식 1A의 화합물을 얻는 단계(단계 2)를 포함한다:

[0111] [반응식 1]



[0112] 2 3 1A

[0113] (상기 반응식 1에서 R^1 및 R^3는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, X는 할로겐이고, 상기 화학식 1A는 본 발명의 화학식 1에 포함된다).

[0114] 본 발명에 따른 상기 제법 1에 있어서, 상기 단계 1은 R^3위치에 치환기를 도입하기 위하여 산 존재하에 R^1위치에 알킬기를 도입하여 화학식 3의 알킬에스터 화합물을 제조하는 단계이다.

[0115] 이때, 사용가능한 용매는 알킬기를 도입을 위한 C_1 내지 C_4의 저급알코올 용매로써, 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 부탄올 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올을 사용할 수 있다.

[0116] 또한, 상기 산은 황산, 염산, 질산, 인산 및 아세트산 등의 강산을 사용할 수 있고, 바람직하게는 황산을 사용할 수 있다.

[0117] 이때, 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 상온 내지 용매의 비등점 범위 내에서 수행될 수 있다.

[0118] 구체적으로, 화학식 2의 화합물을 메탄올 또는 에탄올에 녹인 후, 진한 황산을 첨가하고, 환류 교반한 후, 반응을 종결한 후, 필요에 따라 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 화학식 3의 화합물을 얻을 수 있다.

[0119] 또한, 상기 단계 2는 염기 존재 하에, 상기 단계 1에서 얻은 화학식 3의 에스터 화합물의 하이드록시 부분에 R^1 치환기를 도입하는 단계이다.

[0120] 이때, 사용가능한 용매는 반응에 영향을 미치지 않는 아세톤, THF(테트라하이드로퓨란), DMF(디메틸포름아미드), DMSO(디메틸설폭사이드) 및 클로로포름 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 아세톤을 사용할 수 있다.

[0121] 또한, 염기는 탄산칼륨(K_2CO_3), 수산화나트륨(NaOH), 수산화칼슘(KOH), 소듐하이드록사이드(NaH) 및 소듐메톡사이드($NaOCH_3$) 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 탄산칼륨을 사용할 수 있다.

[0122] 이때, 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 상온 내지 용매의 비등점 범위 내에서 수행될 수 있다.

[0123] 구체적으로, 상기 단계 1에서 제조되 화학식 3의 화합물을 건조 아세톤에 녹인 후, 탄산칼슘을 첨가한 후, X-R^1 화합물을 첨가하고, 가열 교반한 후, 반응을 종결하고, 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 화학식 1A의 화합물을 얻을 수 있다.

[0124] **제법 2**

[0125] 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

[0126] 화학식 1A의 화합물과 HCl·NR^7R^8 화합물을 커플링 반응시켜 화학식 1B의 화합물을 얻는 단계를 포함한다:

[0127] [반응식 2]



[0128] 1A 1B

[0129] (상기 반응식 1에서 R^1, R^7 및 R^8은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, 상기 화학식 1B는 본 발명의 화학식 1에 포함된다).

[0130] 본 발명에 따른 상기 제법 2에 있어서, 상기 단계는 화학식 1A의 화합물과 HCl·NR^7R^8 화합물을 커플링시약(coupling reagent) 존재 하에, 커플링 반응을 수행하여 화학식 1B의 화합물을 얻는 단계이다.

[0131] 이때, 사용가능한 용매로는 반응에 악영향을 미치지 않는 디메틸포름아미드(DMF), 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라히드로퓨란, 디에틸에테르 또는 톨루엔 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 디메틸포름아미드를 사용할 수 있다.

[0132] 또한, 커플링 시약으로는 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(EDC), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBt) 또는 1,3-디사이클로헥실 카보디이미드(DCC) 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP)를 사용할 수 있다.

[0133] 상기 커플링 반응은 염기를 사용하지 않고 반응을 수행할 수 있으나, 아미드화반응에 사용될 수 있는 일반적인 염기인 디에틸이소프로필아민, 4-디메틸아미노피리딘, 피리딘, 트리에틸아민, N-메틸모폴린 또는 디메틸페닐아민 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 디에틸이소프로필아민을 사용할 수 있다.

[0134] 이때, 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 상온 내지 용매의 비등점 범위 내에서 수행될 수 있다.

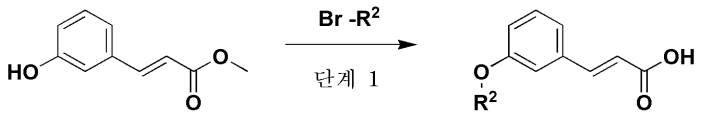
[0135] 구체적으로, 화학식 1A의 화합물을 용매에 녹인 후, 커플링 시약과 $HCl \cdot NR^7R^8$ 화합물을 첨가하여 반응시킨 후, 염기를 첨가하고, 상온에서 반응시킨 후, 반응을 종결하고, 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 화학식 1B의 화합물을 얻을 수 있다.

[0136] **제법 3**

[0137] 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이,

[0138] 화학식 4의 화합물과 $Br-R^3$ 화합물을 반응시켜 화학식 1C의 화합물을 얻는 단계를 포함한다:

[0139] [반응식 3]



[0140] **4** **1C**

[0141] (상기 반응식 3에서, R^2는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, 상기 화학식 1C는 본 발명의 화학식 1에 포함된다).

[0142] 본 발명에 따른 상기 제법 2에 있어서, 상기 단계는 화학식 4의 화합물을 염기 존재하에 $Br-R^3$ 화합물과 반응시킨 후, 에스터기를 알칼리 가수분해를 수행하여 화학식 1C의 화합물을 얻는 단계이다.

[0143] 이때, 사용가능한 용매는 반응에 영향을 미치지 않는 아세톤, THF(테트라하이드로퓨란), DMF(디메틸포름아미드), DMSO(디메틸설폭사이드) 및 클로로포름 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 아세톤을 사용할 수 있다.

[0144] 또한, 염기는 탄산칼륨(K_2CO_3), 수산화나트륨(NaOH), 수산화칼슘(KOH), 소듐하이드록사이드(NaH) 및 소듐메톡사이드($NaOCH_3$) 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 탄산칼륨을 사용할 수 있다.

[0145] 나아가, 가수 분해시, 사용가능한 염기로는 수산화칼륨, 소듐히드록사이드 또는 포타슘히드록사이드 등이 있고, 바람직하게는 수산화칼륨을 사용할 수 있다.

[0146] 이때, 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 상온 내지 용매의 비등점 범위 내에서 수행될 수 있다.

[0147] 구체적으로, 화학식 4의 화합물을 용매에 녹인 후, 탄산칼륨을 첨가한 후, $Br-R^3$ 화합물을 첨가하고, 반응 종결 후, 상기 혼합물에 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 교반한 후, 반응을 종결하고, 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 화학식 1C의 화합물을 얻을 수 있다.

[0148] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0149] 상기 퇴행성 뇌질환은 뇌졸중, 중풍, 치매, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 피크(Pick)병, 크로이츠펠트-야콥

(Creutzfeld-Jakob)병 등이 있다.

[0150] 본 발명에 따른 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체는 SN4741 도파민 신경세포에 산화 스트레스(oxidation stress)를 준 후, 세포사멸억제 효과를 측정한 결과, 산화 스트레스에 의한 뇌신경 세포의 보호 효과가 우수한 것으로 확인되었고, 특히, 특히, 특히, 실시예 13(90.28±2.59), 실시예 17(86.91±2.87) 및 실시예 26(74.47±2.70)의 화합물의 경우, 종래 비타민 E와 같이 항산화 역할을 하는 트롤록스(73.61±5.69)보다 약 10-30% 이상 뇌신경 세포의 보호 효과가 매우 우수한 것으로 확인되었다. 따라서, 본 발명에 의한 알콕시페닐프로펜온 유도체는 산화를 유도한 뇌신경 세포에 대하여 보호효과가 종래 비타민 E와 같이 항산화 역할을 하는 트롤록스보다 뇌신경 세포의 보호 효과가 매우 우수하므로 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다(실험예 1 참조).

[0151] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 뇌신경 세포 보호용 약학적 조성물을 제공한다.

[0152] 본 발명에 따른 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체는 산화를 유도한 뇌신경 세포에 대하여 보호효과가 종래 비타민 E와 같이 항산화 역할을 하는 트롤록스보다 뇌신경 세포의 보호 효과가 매우 우수하므로 뇌신경 세포 보호용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다(실험예 1 참조).

[0153] 본 발명의 조성물을 의약품으로 사용하는 경우, 상기 화학식 1로 표시되는 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 임상투여 시에 다양한 하기의 경구 또는 비경구 투여 형태로 제제화되어 투여될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0154] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캅셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/ 또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

[0155] 상기 화학식 1로 표시되는 알콕시페닐프로펜온 유도체를 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

[0156] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[0157] 상기 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg/일의 양으로 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격을 1일 수회, 바람직하게는 1일 1회 내지 3회로 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.

[0158] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.

[0159] 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0160] 본 발명에서 사용된 기기 및 시약을 하기에 정리하였다.

[0161] <u>기기 및 시약</u>

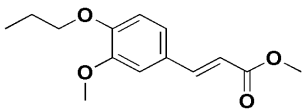
[0162] 1. 기기

[0163] 본 실험에서 얻은 생성물의 구조 확인을 위해 상용된 기기는 다음과 같다. 모든 녹는 점은 파이렉스(pyrex) 모세관을 이용하여 전열 디지털 녹는점 측정기(electrothermal digital melting pointer)로 측정하였다. 핵자기 공명 스펙트럼 (^{1}H-NMR)은 브루커 아바스 400MHz(Bruker Avace 400MHz)로 FT-NMR 스펙트럼을 사용하였고, 용매는 $CDCl_3$를 사용하였다. IR 스펙트럼은 KBr 펠렛을 사용하여 FT-적외선분광기(Bio-Rad.Co.Germany)로 측정하였다. 질량 스펙트럼은 한국기초과학지원연구원 대구센터의 Jeol JMS 700 고분해능 질량분석기를 사용하여 얻었고, m/z 형태로 표시하였다. TLC는 E.Merck 사 제품인 실리카겔(Merck F254)을 사용하였으며 관크로마토그래피를 위해서는 실리카겔(Merck EM9385, 230-400 mesh)을 사용하였다. TLC 상에서 분리된 물질은 UV 램프(=254 nm)를 이용하여 확인하였다.

[0164] 2. 시약

[0165] 본 실험에서 사용된 시약은 시그마 알드리치(Sigma-Aldrich Co.), 랭커스터 합성(Lancaster Synthesis Ltd.) 및 그리고 E. 머크(E. Merck)사 제품을 구입하여 사용하였으며, 반응에 사용된 용매는 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 머크(Merck), 쥰세이 케미칼(Junsei Chemical Co.), 덕산 퓨어 케미칼(Duksan Pure Chemicals Co.) 제품의 1급 시약을 정제 없이 사용하였다.

[0166] **<실시예 1> (E)-메틸 3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴레이트의 제조**

[0167] 

[0168] **단계 1: 메틸 페룰레이트의 제조**

[0169] 페룰산 2 g(10.3 mmol)을 40 ㎖의 메탄올에 녹인 후 진한 H_2SO_4 1.2 ㎖를 가해 주었다. 이 혼합물을 밤새 환류교반하에 가열 교반 하였다. 그 후 5 % $NaHCO_3$수용액을 넣어 염기성화 시키고 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출 후 $MgSO_4$로 건조 시킨 후 용매를 감압 농축시켜 메틸 페룰레이트를 얻었다.

[0170]

[0171] **단계 2: (E)-메틸 3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴레이트의 제조**

[0172] 상기 단계 1에서 제조된 메틸 페룰레이트 0.5 g(2.4 mmol)을 건조 아세톤 6 ㎖에 녹인 후, 무수 K_2CO_3 0.4g(2.9mmol)을 가했다. 1-요오드프로판 0.26 ㎖(2.6 mmol)를 가한 후, 이 혼합물을 60 ℃에서 3시간 동안 가열 교반 하였다. 혼합물을 냉각한 후, 디에틸 에테르로 추출한 후 $MgSO_4$로 건조 시키고 감압 농축하였다. 관크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1) 로 정제하여(E)-메틸3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴레이트를 얻었다.

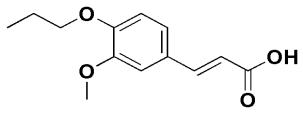
[0173] 연한 노랑색 고체(30%);

[0174] mp 113-114℃;

[0175] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.634(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.083(1H, d, *J*=6Hz), 7.050(1H, s), 6.860(1H, d, *J*=8Hz), 6.305(1H, d, *J*=16Hz), 4.013(2H, t, *J*=6.8Hz), 3.897(3H, s), 3.799(s, 3H), 1.909-1.856(2H, m), 1.046(3H, t, *J*=7.6Hz)

[0176]

[0177] **<실시예 2> (E)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴산의 제조**

[0178] 

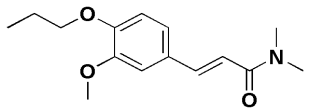
[0179] 상기 실시예 1에서 얻은 (E)-메틸 3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴레이트를 건조 아세톤 6 ㎖에 녹인 후, 2N NaOH 6 ㎖를 가하고 90 ℃에서 2시간 동안 가열 교반 하였다. 냉각한 혼합물을 디에틸 에테르로 추출한 후, 수층을 10 % 염산을 이용하여 pH 2로 맞추고 다시 디에틸 에테르로 추출 하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시킨 후 감압 농축하여(E)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴산을 얻었다.

[0180] 흰색 고체(40%);

[0181] mp 180-182℃;

[0182] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.717(1H, d, *J*=16Hz), 7.113(1H, d, *J*=6Hz), 7.704(1H, s), 6.875(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.313(1H, d, *J*=16Hz), 4.024(2H, t, *J*=6.8Hz), 3.909(3H, s), 1.916-1.863(2H, m), 1.052(3H, t, *J*=7.6Hz)

[0183] **<실시예 3> (E)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드의 제조**

[0184] 

[0185] 상기 실시예 2에서 얻은 (E)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴산 0.05 g(0.21 mmol)을 DMF 5 ㎖에 녹인 후 다양한 디메틸아민·HCl 0.02 g(0.23 mmol) 및 PyBOP(벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트) 0.12 g(0.23 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 교반한 후, i-Pr_2NEt 0.007 ㎖(0.46 mmol)를 가한 후, 실온에서 16시간 교반하였다. 교반 후, 에틸 아세테이트로 추출하고 $MgSO_4$로 건조한 후 감압 농축하여 (E)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드를 얻었다.

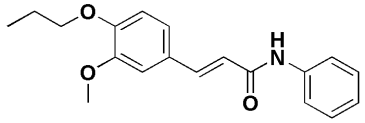
[0186] 노랑색 고체(23%);

[0187] mp 108-109 ℃;

[0188] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.611(1H, d, *J*=15.2Hz), 7.098(1H, d, *J*=6.4Hz), 7.043(1H, s), 6.858(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.743(1H, d, *J*=15.6Hz), 4.007(2H, t, *J*=6.8Hz), 3.905(3H, s), 3.180(3H, s), 3.069(3H, s), 1.905-1.852(2H, m), 1.046(3H, t, *J*=7.9Hz)

[0189]

[0190] **<실시예 4> (E)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-N-페닐아크릴아미드의 제조**

[0191] 

[0192] 상기 실시예 3에서 디메틸아민·HCl을 사용하는 대신 아닐린 0.021 ㎖(0.23 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

[0193] 흰색 고체(22%);

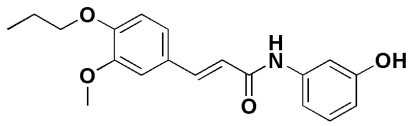
[0194] mp 116-117℃;

[0195] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.091(1H, d, *J*=8.4Hz), 8.007(1H, d, *J*=16.0Hz), 7.574-7.416(4H, m), 7.473(1H,

d, *J*=6.0Hz), 7.158(1H, s), 6.931(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.597(1H, d, *J*=16.0Hz), 4.065(2H, t, *J*=6.8Hz), 3.952(3H, s), 1.926-1.890(2H, m), 1.074(3H, t, *J*=7.6Hz)

[0196]

[0197] **<실시예 5> (E)-N-(3-하이드록시페닐)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴아미드의 제조**



[0198]

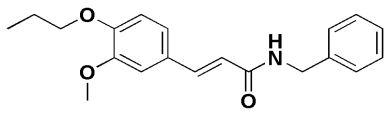
[0199] 상기 실시예 3에서 디메틸아민·HCl을 사용하는 대신 3-아미노페놀 0.025 g(0.23 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

[0200] 노랑색 고체(40%);

[0201] mp 156-157℃;

[0202] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.484(1H, s), 8.031(1H, s), 7.882(1H, s), 7.608(1H, d, *J*=15.2Hz), 7.100(1H, t, *J*=8.0Hz), 6.995(1H, d, *J*=6.4Hz), 6.922(1H, s), 6.782-6.732(2H, m), 6.647(1H, d, *J*=6.0Hz), 6.413(1H, d, *J*=15.6Hz), 3.927(2H, t, *J*=6.8Hz), 3.761(3H, s), 1.842-1.788(2H, m), 0.990(3H, t, *J*=7.6Hz)

[0203] **<실시예 6> (E)-N-벤질-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴아미드**



[0204]

[0205] 상기 실시예 3에서 디메틸아민·HCl을 사용하는 대신 벤질아민 0.025 ㎖(0.23 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

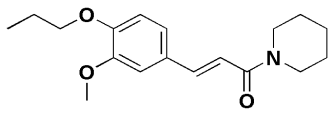
[0206] 흰색 고체(32%);

[0207] mp 137-138℃;

[0208] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.609(1H, d, *J*=15.2Hz), 7.355-7.263(5H, m), 7.063(1H, d, *J*=6.0Hz), 7.622(1H, s), 6.849(1H, d, *J*=8.0Hz), 6.273(1H, d, *J*=15.6Hz), 5.783(1H, s), 4.586(2H, d, *J*=6.0Hz), 4.002(2H, t, *J*=6.8Hz), 3.882(3H, s), 1.902-1.849(2H, m), 1.041(3H, t, *J*=7.6Hz)

[0209]

[0210] **<실시예 7> (E)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-1-(피페리딘-1-일)프로-2-펜-1-온의 제조**



[0211]

[0212] 상기 실시예 3에서 디메틸아민·HCl을 사용하는 대신 피페리딘 0.023 ㎖(0.23 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

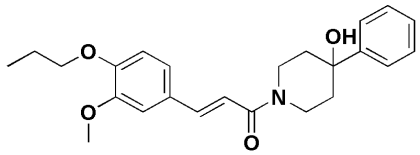
[0213] 연한 노랑색 고체(47%);

[0214] mp 91-92℃;

[0215] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.589(1H, d, *J*=15.2Hz), 7.082(1H, d, *J*=6.4Hz), 7.033(1H, s), 6.851(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.751(1H, d, *J*=15.2Hz), 4.004(2H, t, *J*=6.8Hz), 3.905(3H, s), 3.653-3.599(4H, m), 1.904-1.851(2H, m), 1.687-1.542(6H, m), 1.044(3H, t, *J*=7.6Hz)

[0216]

[0217] **<실시예 8> (E)-1-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)프로-2-펜-1-온의 제조**



[0218]

[0219] 상기 실시예 3에서 디메틸아민·HCl을 사용하는 대신 4-페닐피페리딘-4-올 0.041 g(0.23 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

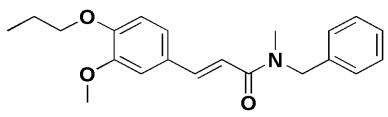
[0220] 연한 노랑색 고체(52%);

[0221] mp 163-164℃;

[0222] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.646(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.4815(2H, d, *J*=8.8Hz), 7.381(2H, t, *J*=11.6Hz), 7.305(1H, d, *J*=5.6Hz), 7.104(1H, d, *J*=8.8Hz), 7.050(1H, s), 6.860(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.805(1H, d, *J*=15.2Hz), 4.697(1H, s), 4.131-4.008(3H, m), 3.911(3H, s), 3.668(1H, s), 3.241(1H, s), 2.100-2.045(2H, m), 2.045-1.798(4H, m), 1.046(3H, t, *J*=7.6Hz)

[0223]

[0224] **<실시예 9> (E)-N-벤질-3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)-N-메틸아크릴아미드의 제조**



[0225]

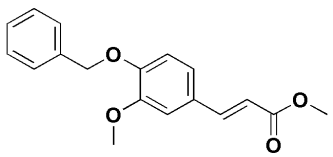
[0226] 상기 실시예 3에서 디메틸아민·HCl을 사용하는 대신 N-벤질메틸아민 0.028 mℓ(0.23 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

[0227] 노랑색 오일(56 %);

[0228] ^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.705(1H, d, *J*=15.2Hz), 7.377-7.237(5H, m), 7.124-7.032(1H, m), 6.951(1H, s), 6.872-6.705(2H, m), 4.709(1H, s), 3.999(2H, d, *J*=8.4Hz), 3.878(3H, s), 3.078(3H, s), 1.889-1.854(2H, m), 1.045(3H, t, *J*=7.6Hz)

[0229]

[0230] **<실시예 10> (E)-메틸3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴레이트의 제조**



[0231]

[0232] 상기 실시예 1의 단계 1에서 제조된 메틸 페룰레이트 0.5 g(2.4 mmol)과 벤질 브로마이드 0.31 mℓ(2.6 mmol)를 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 (E)-메틸3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴레이트를 얻었다.

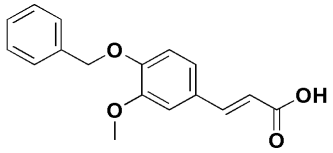
[0233] 흰색 고체(39%);

[0234] mp 90-91 ℃;

[0235] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.617(1H, d, *J*=16.0Hz), 7.442-7.287(5H, m), 7.068-7.018(2H, m), 6.870(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.301(1H, d, *J*=16.0Hz), 5.191(2H, s), 3.918(3H, s), 3.795(3H, s)

[0236]

[0237] **<실시예 11> (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산의 제조**

[0238] 

[0239] 상기 실시예 10에서 제조된 (E)-메틸3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴레이트를 사용하고, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 수행하여 (E)-3-(4-(벤질옥시) -3-메톡시페닐)아크릴산을 얻었다.

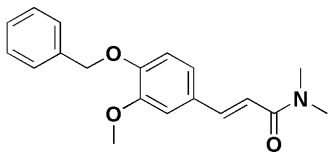
[0240] 흰색 고체(35%);

[0241] mp 191-192 ℃;

[0242] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.693(1H, d, *J*=16.0Hz), 7.446-7.314(5H, m), 7.090-7.047(2H, m), 6.885(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.309(1H, d, *J*=15.6Hz), 5.204(2H, s), 3.930(3H, s)

[0243]

[0244] **<실시예 12> (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N,N디메틸아크릴아미드의 제조**

[0245] 

[0246] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.176 mmol)과 디메틸아민 HCl 0.015 g(0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

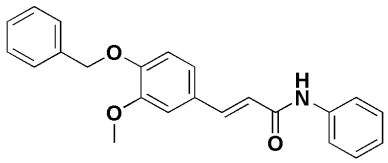
[0247] 연한 노랑색 고체(67%);

[0248] mp 135-136 ℃;

[0249] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.597(1H, d, *J*=15.2Hz), 7.445-7.306(5H, m), 7.058-7.042(2H, m), 6.864(1H, d, *J*=8.8Hz), 6.737(1H, d, *J*=15.6Hz), 5.860(2H, s), 3.928(3H, s), 3.172(3H, s), 3.067(3H, s)

[0250]

[0251] **<실시예 13> (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N-페닐아크릴아미드의 제조**

[0252] 

[0253] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.176 mmol)과 아닐린 0.017 ㎖(0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

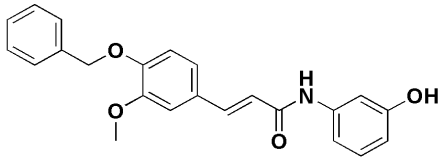
[0254] 연한 노랑색 고체(18%);

[0255] mp 152-153℃;

[0256] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.683(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.601(2H, d, *J*=6.8Hz), 7.440(2H, d, *J*=6.8Hz), 7.399-7.314(5H, m), 7.212(1H, s), 7.130(1H, t, *J*=7.6Hz), 7.086-7.055(2H, m), 6.888(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.401(1H, d, *J*=15.6Hz), 5.200(2H, s), 3.938(3H, s)

[0257]

[0258] **<실시예 14> (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N-(3-하이드록시페닐)아크릴아미드의 제조**

[0259] 

[0260] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.176 mmol)과 3-아미노페놀 0.021 g(0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

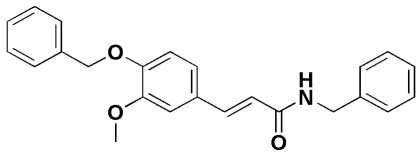
[0261] 흰색 고체(5 %);

[0262] mp 97-98 ℃;

[0263] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.674(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.556(1H, s), 7.451-7.297(5H, m), 7.222(1H, s), 7.191(1H, t, *J*=9.0Hz), 7.084-7.059(2H, m), 6.887(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.877(1H, d, *J*=7.2Hz), 6.631(1H, d, *J*=6.8Hz), 6.384(1H, d, *J*=15.6Hz), 5.200(2H, s), 3.938(3H, s)

[0264]

[0265] **<실시예 15> (E)-N-벤질-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴아미드의 제조**

[0266] 

[0267] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.176 mmol)과 벤질아민 0.022 ㎖(0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

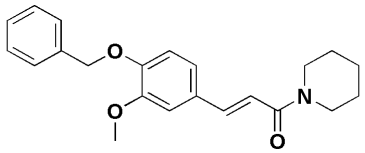
[0268] 흰색 고체(55%);

[0269] mp 139-141 ℃;

[0270] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.597(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.441-7.289(10H, m), 7.041-7.002(2H, m), 6.869(1H, d, *J*=8.0Hz), 6.268(1H, d, *J*=15.6Hz), 5.779(1H, s), 5.182(2H, s), 4.582(2H, d, *J*=6.0Hz), 3.906(3H, s)

[0271]

[0272] **<실시예 16> (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-1-(피페리딘-1-일)프로-2-펜-1-온의 제조**

[0273] 

[0274] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.176 mmol)과 피페리딘 0.015 ㎖(0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

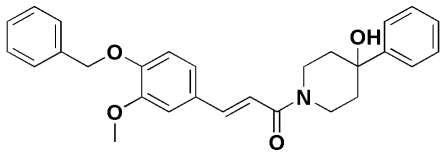
[0275] 연한 갈색 고체(30%);

[0276] mp 127-128 ℃;

[0277] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.574(1H, d, *J*=15.2Hz), 7.445-7.304(5H, m), 7.047-7.023(2H, m), 6.860(1H, d, *J*=8.8Hz), 6.748(1H, d, *J*=15.6Hz), 5.183(2H, s), 3.928(3H, s), 3.648-3.585(4H, m), 1.683-1.608(6H, m)

[0278]

[0279] **<실시예 17> (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-1-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)프로-2-펜-1-온의 제조**



[0280]

[0281] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.176 mmol)과 4-페닐피페리딘-4-올 0.027 g(0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

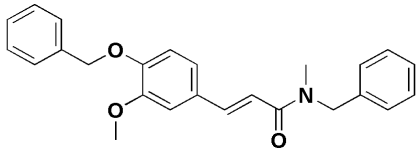
[0282] 흰색 고체(51%);

[0283] mp 171-172 ℃;

[0284] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.631(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.491-7.257(10H, m), 7.066-7.046(2H, m), 6.870(1H, d, *J*=9.2Hz), 6.801(1H, d, *J*=15.2Hz), 5.187(2H, s), 4.694(1H, s), 4.018(1H, s), 3.933(3H, s), 3.678(1H, s), 3.229(1H, s), 2.171-1.864(4H, m)

[0285]

[0286] **<실시예 18> (E)-N-벤질-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N-메틸아크릴아미드의 제조**



[0287]

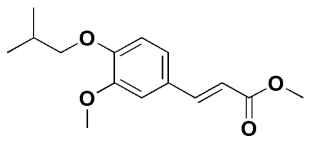
[0288] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.176 mmol)과 N-벤질메틸아민 0.023 mℓ(0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0289] 연한 노랑색 고체(68%);

[0290] mp 66-68 ℃;

[0291] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.690(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.423-7.225(10H, m), 7.067(1H, s), 6.996-6.966(1H, m), 6.884-6.698(2H, m), 5.176(2H, s), 4.700(2H, s), 3.900(3H, s), 3.071(3H, s)

[0292] **<실시예 19> (E)-메틸3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴레이트의 제조**



[0293]

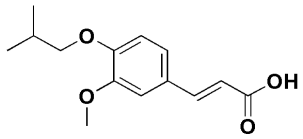
[0294] 상기 실시예 1의 단계 1에서 제조된 메틸 페룰레이트 0.5 g(2.4 mmol)과 1-요오드-2-메틸프로판 3.1 mℓ(2.6 mmol)을 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0295] 흰색 고체(11%);

[0296] mp 64-65℃;

[0297] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.632(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.090-7.048(2H, m), 6.851(1H, d, *J*=8.0Hz), 6.302(1H, d, *J*=16.0Hz), 3.890(3H, s), 3.809-3.792(5H, m), 2.210-2.143(1H, m), 1.046(3H, s), 1.030(3H, s)

[0298] **<실시예 20> (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴산의 제조**

[0299] 

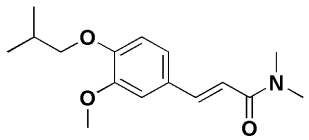
[0300] 상기 실시예 19에서 얻은 (E)-메틸3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴레이트를 실시예 2와 동일한 방법으로 수행하여 (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴산을 얻었다.

[0301] 흰색 고체(37%);

[0302] mp 143-144 ℃;

[0303] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.715(1H, d, *J*=16.0Hz), 7.120-7.072(2H, m), 6.865(1H, d, *J*=8.0Hz), 6.311(1H, d, *J*=15.6Hz), 3.902(3H, s), 3.812(2H, d, *J*=7.2Hz), 2.217-2.150(1H, m), 1.044(6H, s)

[0304] **<실시예 21> (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드의 제조**

[0305] 

[0306] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.2 mmol)과 디메틸아민 HCl 0.018 g(0.22 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

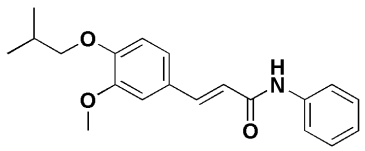
[0307] 흰색 고체(46%);

[0308] mp 109-111℃;

[0309] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.611(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.092(1H, d, *J*=6.0Hz), 7.043(1H, s), 6.847(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.737(1H, d, *J*=15.6Hz), 3.898(3H, s), 3.795(2H, d, *J*=6.8Hz), 3.176(3H, s), 3.069(3H, s), 2.189-2.156(1H, m), 1.046(3H, s), 1.030(3H, s)

[0310]

[0311] **<실시예 22> (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)-N-페닐아크릴아미드의 제조**

[0312] 

[0313] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.2 mmol)과 아닐린 0.020 ㎖(0.22 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

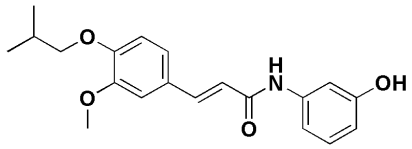
[0314] 흰색 고체(25%);

[0315] mp 136-137℃;

[0316] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.777(2H, d, *J*=8.8Hz), 7.607(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.319(2H, t, *J*=5.2Hz), 7.218(1H, s), 7.156(1H, d, J=8.4Hz), 7.061(1H, t, *J*=7.6Hz), 6.988(1J, d, *J*=8.4Hz), 6.703(1H, d, *J*=15.6Hz), 3.883(3H, s), 3.817(2H, d, *J*=6.8Hz), 2.189-2.156(1H, m), 1.047(3H, s), 1.030(3H, s)

[0317]

[0318] **<실시예 23> (E)-N-(3-하이드록시페닐)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴아미드의 제조**

[0319] 

[0320] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.2 mmol)과 3-아미노페놀 0.024 g(0.22 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

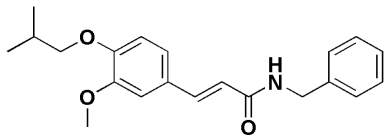
[0321] 노랑색 고체(28%);

[0322] mp 98-99℃;

[0323] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.686(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.605(1H, s), 7.227(1H, s), 7.192(1H, t, *J*=8.0Hz), 7.118(1H, d, *J*=6.4Hz), 7.073(1H, s), 6.877-6.843(2H, m), 6.633(1H, d, *J*=6.0Hz), 6.386(1H, d, *J*=15.2Hz), 5.538(1H, s), 3.909(3H, s), 3.810(2H, d, *J*=6.8Hz), 2.200-2.166(1H, m), 1.054(3H, s), 1.037(3H, s)

[0324]

[0325] **<실시예 24> (E)-N-벤질-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴아미드의 제조**

[0326] 

[0327] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.2 mmol)과 벤질아민 0.024 ㎖(0.22 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

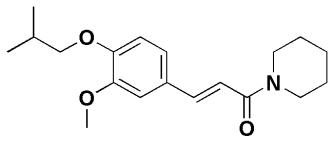
[0328] 흰색 고체(61%);

[0329] mp 133-134℃;

[0330] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.606(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.355-7.260(5H, m), 7.058(1H, d, *J*=6.4Hz), 7.023(1H, s), 6.841(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.271(1H, d, *J*=15.6Hz), 5.787(1H, s), 4.585(2H, d, *J*=5.6Hz), 3.876(3H, s), 3.791(2H, d, *J*=6.8Hz), 2.186-2.153(1H, m), 1.034(6H, s)

[0331]

[0332] **<실시예 25> (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)-1-(피페리딘-1-일)프로-2-펜-1-온의 제조**

[0333] 

[0334] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.2 mmol)과 피페리딘 0.022 ㎖(0.22 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

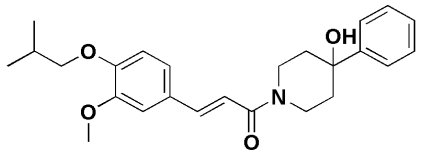
[0335] 노랑색 고체(83%);

[0336] mp 96-97℃;

[0337] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.586(1H, d, *J*=15.2Hz), 7.078(1H, d, *J*=6.8Hz), 7.036(1H, s), 6.842(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.749(1H, d, *J*=15.2Hz), 3.899(3H, s), 3.793(2H, d, *J*=6.8Hz), 3.652-3.603(4H, m), 2.204-2.137(1H, m), 1.686-1.535(6H, m), 1.046(3H, s)

[0338]

[0339] **<실시예 26> (E)-1-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)프로-2-펜-1-온의 제조**



[0340]

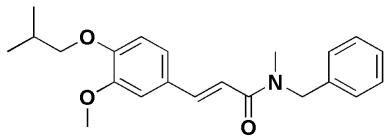
[0341] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.2 mmol)과 4-페닐피페리딘-4-올 0.039 g(0.22 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0342] 흰색 고체(50%);

[0343] mp 146-148℃;

[0344] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.643(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.483(2H, d, *J*=7.2Hz), 7.382(2H, t, *J*=5.2), 7.293(1H, t, *J*=7.6Hz), 7.099(1H, d, *J*=6.4Hz), 7.053(1H, s), 6.851(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.803(1H, d, *J*=15.6Hz), 4.701(1H, m), 4.131-4.041(1H, m), 3.904(3H, s), 3.798(2H, d, *J*=6.8Hz), 3.722-3.689(1H, m), 3.239-3.170(1H, m), 2.208-2.045(3H, m), 1.863(2H, m), 1.048(3H, s), 1.031(3H, s)

[0345] **<실시예 27> (E)-N-벤질-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)-N-메틸아크릴아미드의 제조**



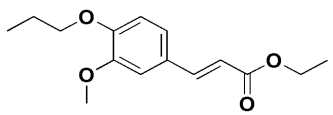
[0346]

[0347] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.2 mmol)과 N-벤질메틸아민 0.028 mℓ(0.22 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0348] 노랑색 오일(57%);

[0349] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.701(1H, d, *J*=15.2Hz), 7.375-7.234(5H, m), 7.118-7.026(1H, m), 6.955(1H, s), 6.861-6.702(2H, m), 4.707(2H, s), 3.871(3H, s), 3.785(2H, t, *J*=7.2Hz), 3.076(3H, s), 2.170-2.156(1H, m), 1.031(6H, s)

[0350] **<실시예 28> (E)-에틸3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴레이트의 제조**



[0351]

[0352] **단계 1: 에틸 페룰레이트의 제조**

[0353] 페룰산 2 g(10.3 mmol)을 40 mℓ의 에탄올에 녹인 후, 진한 H_2SO_4 1.2 mℓ를 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 가열 교반 한 후, 5% $NaHCO_3$수용액을 첨가하여 염기성화 시키고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출 후 $MgSO_4$로 건조시킨 후, 용매를 감압 농축시켜 에틸 페룰레이트를 얻었다.

[0354]

[0355] **단계 2: (E)-3-(4-R_1-3-메톡시페닐)아크릴레이트의 제조**

[0356] 상기 실시예 1의 단계 2에서 에틸 페룰레이트 0.5 g(2.25 mmol)과 1-요오드프로판 0.24 mℓ(2.47 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

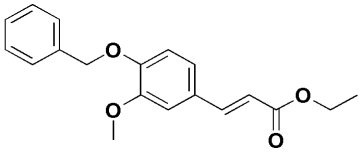
[0357] 노랑색 고체(38%);

[0358] mp 86-88℃;

[0359] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.624(1H, d, *J*=16.0Hz), 7.093-7.051(2H, m), 6.858(1H, d, *J*=8.0Hz), 6.303(1H, d, *J*=15.6Hz), 4.285-4.231(2H, m), 4.012(2H, t, *J*=6.8Hz), 3.895(3H, s), 1.927-1.837(2H, m), 1.336(3H, t, *J*=7.2Hz), 1.046(3H, t, *J*=7.6Hz)

[0360]

[0361] **<실시예 29> (E)-에틸3-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴레이트의 제조**

[0362] 

[0363] 상기 실시예 28의 단계 2에서 1-요오드프로판을 사용하는 대신 벤질 브로마이드 0.29 ㎖(2.47 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

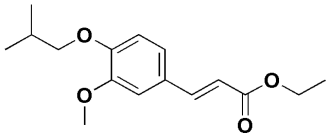
[0364] 흰색 고체(39%);

[0365] mp 69-71℃;

[0366] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.609(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.441-7.310(5H, m), 7.074(1H, s), 7.033(1H, d, *J*=6.0Hz), 6.872(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.301(1H, d, *J*=16.0Hz), 5.191(2H, s), 4.281-4.228(2H, m), 3.919(3H, s), 1.333(3H, t, *J*=7.2Hz)

[0367]

[0368] **<실시예 30> (E)-에틸3-(4-이소부톡시-3-메톡시페닐)아크릴레이트의 제조**

[0369] 

[0370] 상기 실시예 28의 단계 2에서 1-요오드프로판을 사용하는 대신 1-요오드-2-메틸프로판 2.8 ㎖(2.47 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

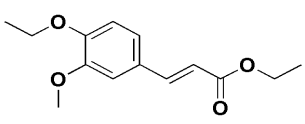
[0371] 흰색 고체(39%);

[0372] mp 65-66℃;

[0373] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.611(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.092(1H, d, *J*=6.0Hz), 7.043(1H, s), 6.847(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.737(1H, d, *J*=15.6Hz), 3.898(3H, s), 3.795(2H, d, *J*=6.8Hz), 3.176(3H, s), 3.069(3H, s), 2.189-2.156(1H, m), 1.046(3H, s), 1.030(3H, s)

[0374]

[0375] **<실시예 31> (E)-에틸3-(4-에톡시-3-메톡시페닐)아크릴레이트의 제조**

[0376] 

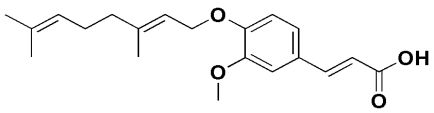
[0377] 상기 실시예 28의 단계 2에서 1-요오드프로판을 사용하는 대신 요오드에탄 0.22 ㎖(2.47 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0378] 연한 노랑색 고체(68%);

[0379] mp 111-112℃;

[0380] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.51(1H, d, *J*=16.0Hz), 7.302(1H, s), 7.175(1H, d, *J*=6.8Hz), 6.957(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.427(1H, d, *J*=15.6Hz), 4.078(2H, m), 3.802(3H, s), 3.314(3H, s), 1.331(3H, t, *J*=7.4Hz)

[0381] **<실시예 32> (2E)-3-(4-((E)-3,7-디메틸옥타-2,6-디에닐옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산의 제조**

[0382] 

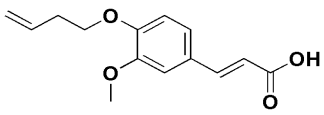
[0383] 메틸 페룰레이트 0.5 g(2.4 mmol)을 건조 아세톤 6 ㎖에 녹인 후, 무수 K_2CO_3 0.4g(2.88mmol)을 첨가한 후, 제라닐 브로마이드 0.44 ㎖(2.64 mmol)를 첨가한 후, 상기 반응 혼합물을 60 ℃에서 3시간 동안 가열 교반하였다. 혼합물을 냉각한 후 2N NaOH 6 ㎖를 가하여 90 ℃에서 2시간 동안 가열 교반 하였다. 냉각한 혼합물을 디에틸 에테르로 추출한 후, 물층을 10 % 염산을 이용하여 pH 2로 맞추고 다시 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시킨 후 감압 농축하여 목적화합물을 얻었다.

[0384] 연한 갈색 고체(22%);

[0385] mp 105-106℃;

[0386] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.970(1H, s), 7.719(1H, d, *J*=15.6Hz), 7.118-7.069(2H, m), 6.873(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.313(1H, d, *J*=15.6Hz), 5.498(1H, t, *J*=5.2Hz), 5.077(1H, t, *J*=4.4Hz).4.669(2H, d, *J*=6.4Hz), 3.911(3H, s), 2.110-2.067(4H, m), 1.739(3H, s), 1.665(3H, s), 1.595(3H, s)

[0387] **<실시예 33> (E)-3-(4-(부테-3-닐옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산의 제조**

[0388] 

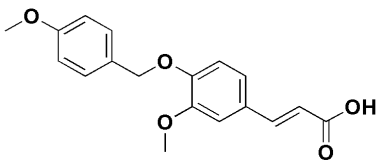
[0389] 상기 실시예 32에서 제라닐 브로마이드 대신 4-브로모부-1-텐 0.27 ㎖(2.64 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

[0390] 연한 노랑색 고체(25%);

[0391] mp 137-138℃;

[0392] ^{1}H-NMR(400MHz, 아세톤-d_6) δ 7.607(1H, d, *J*=16.0Hz), 7.3315(1H, s), 7.1918(1H, d, *J*=8.6Hz), 6.411(1H, d, *J*=16.0Hz), 5.993-5.907(1H, m), 5.216-5.160(1H, m), 5.097-5.060(1H, m).4.106(2H, t, *J*=6.8Hz), 3.894(3H, s), 2.583-2.533(2H, m)

[0393] **<실시예 34> (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)-3-메톡시페닐)아크릴산의 제조**

[0394] 

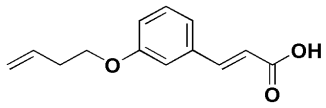
[0395] 상기 실시예 32에서 제라닐 브로마이드 대신 4-1-(브로모메틸)-4-메톡시벤젠 0.42 ㎖(2.64 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

[0396] 연한 노랑색 고체(20%);

[0397] mp 214-216 ℃;

[0398] ^{1}H-NMR(400MHz, 아세톤-d_6) δ 10.533(1H, s), 7.607(1H, d, *J*=16.0Hz), 7.441-7.405(2H, m), 7.3435(1H, s), 7.184(1H, d, *J*=8.4Hz), 7.0785(1H, d, *J*=8.4Hz), 6.972-6.935(2H, m), 6.413(1H, d, *J*=16.0Hz), 5.100(2H, s), 3.893(1H, s)

[0399] **<실시예 35> (E)-3-(3-(부테-3-닐옥시)페닐)아크릴산의 제조**

[0400] 

[0401] **단계 1: (E)-메틸3-(3-하이드록시페닐)아크릴레이트의 제조**

[0402] (E)-3-(3-하이드록시페닐)아크릴산 2 g(12.18 mmol)을 40 ㎖의 메탄올에 녹인 후 진한 H_2SO_4 1.2 ㎖를 가해 주었다. 이 혼합물을 밤새 가열 교반 하였다. 그 후 5 % $NaHCO_3$ 수용액을 넣어 염기성화 시키고 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출 후 $MgSO_4$로 건조시킨 후, 용매를 감압 농축시켜 (E)-메틸3-(3-하이드록시페닐)아크릴레이트를 얻었다.

[0403] **단계 2: (E)-3-(3-(부테-3-닐옥시)페닐)아크릴산의 제조**

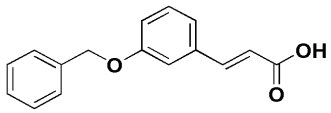
[0404] 상기 단계 1에서 얻은 (E)-메틸3-(3-하이드록시페닐)아크릴레이트 0.5 g(2.8 mmol)을 건조 아세톤 6 ㎖에 녹인 후, 무수 K_2CO_3 0.46g(3.36 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 브로모부-1-텐 0.32 ㎖(3.08 mmol)를 가한 후, 이 혼합물을 60 ℃에서 3시간 동안 가열 교반 하였다. 혼합물을 냉각한 후, 2N NaOH 6 ㎖를 가하여 90 ℃에서 2시간 동안 가열 교반 하였다. 냉각한 혼합물을 디에틸 에테르로 추출한 후, 물층을 10 % 염산을 이용하여 pH 2로 맞추고 다시 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시킨 후, 감압 농축하여 목적 화합물을 얻었다.

[0405] 흰색 고체(22%);

[0406] mp 105-106 ℃;

[0407] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO) δ 12.372(1H, s), 7.531(1H, d, *J*=16.0Hz), 7.309(1H, t, *J*=8.0Hz), 7.255-7.220(2H, m), 6.970(1H, d, *J*=7.8Hz), 6.546(1H, d, *J*=16.0Hz), 5.931-5.845(1H, m), 5.201-5.153(1H, m), 5.104-5.073(1H, m), 4.070(2H, t, *J*=6.8Hz), 2.506-2.497(2H, m)

[0408] **<실시예 36> (E)-3-(3-(벤질옥시)페닐)아크릴산의 제조**

[0409] 

[0410] 상기 실시예 35에서 브로모부-1-텐을 사용하는 대신 벤질 브로마이드 0.37 ㎖(3.08 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

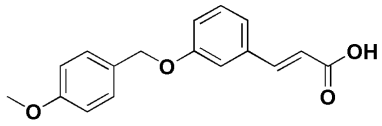
[0411] 흰색 고체(44%);

[0412] mp 149-150℃;

[0413] ^{1}H-NMR(400MHz, 아세톤-d_6) δ 7.651(1H, d, *J*=16.0Hz), 7.5115(2H, d, *J*=7.6Hz), 7.429-7.338(5H, m), 7.2625(1H, d, *J*=7.6Hz), 7.089(1H, d, *J*=8.2Hz), 6.543(1H, d, *J*=16.0Hz), 5.208(2H, m)

[0414]

[0415] **<실시예 37> (E)-3-(3-(4-메톡시벤질옥시)페닐)아크릴산의 제조**

[0416] 

[0417] 상기 실시예 35에서 브로모부-1-텐을 사용하는 대신 4-1-(브로모메틸)-4-메톡시벤젠 0.45 ㎖(3.08 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

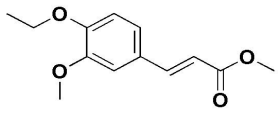
[0418] 흰색 고체(30%);

[0419] mp 138-139℃;

[0420] ^{1}H-NMR(400MHz, 아세톤-d_6) δ 10.684(1H, s), 7.648(1H, d, *J*=16.0Hz), 7.4315(2H, d, *J*=8.4Hz), 7.372-7.332(2H, m), 7.25(1H, d, *J*=8.0Hz), 7.076(1H, d, *J*=7.6Hz), 6.970-6.948(2H, m), 6.54(1H, d, *J*=16.0Hz), 5.116(2H, s), 3.809(3H, s)

[0421]

[0422] **<실시예 38> (E)-메틸3-(4-에톡시-3-메톡시페닐)아크릴레이트의 제조**

[0423] 

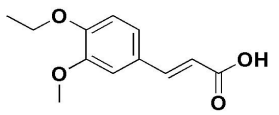
[0424] 상기 실시예 1의 단계 2에서 1-요오드프로판 대신 1-요오드에탄 0.24 ㎖(2.47 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

[0425] 흰색고체(22 %)

[0426] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 7.588(d, 1H, J = 15.6 Hz, Ha), 7.342(s, 1H, Ar-H), 7.22(d, 1H, J= 6.4 Hz, Ar-H), 6.965(d, 1H, J = 8.0Hz, Ar-H), 6.548(d, 1H, J = 16.0 Hz, Hb), 4.052(q, 2H, J = 7.0 Hz, CH_2), 3.803(s, 3H, CH_3), 3.708(s, 3H, CH_3), 1.332(t, 3H, J=7.0Hz, CH_3).

[0427]

[0428] **<실시예 39> (E)-3-(4-에톡시-3-메톡시페닐)아크릴산의 제조**

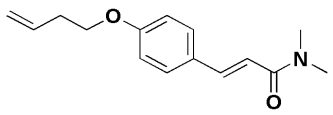
[0429] 

[0430] 상기 실시예 2에서 (E)-메틸 3-(3-메톡시-4-프로폭시페닐)아크릴레이트를 사용하는 대신 상기 실시예 38에서 얻은 (E)-3-(4-에톡시-3-메톡시페닐)아크릴산(0.5 g)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0431] 흰색고체(27%)

[0432] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 12.19(s, 1H, OH), 7.51(d, 1H, J = 16 Hz, Ha), 7.301(s, 1H, Ar-H), 7.174(d, 1H, J = 6.8 Hz, Ar-H), 6.956(d, 1H, J = 8.4 Hz , Ar-H), 6.426(d, 1H, J = 15.6 Hz, Hb), 4.047(q, 2H, J = 6.8 Hz, CH_2), 3.802(s, 3H, CH_3), 1.331(t, 3H, J=7.0Hz, CH_3).

[0433] **<실시예 40> (E)-3-(4-(부테-3-닐옥시)페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드의 제조**

[0434] 

[0435] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-(부테-3-닐옥시)페닐)아크릴산 0.05g(0.229mmol)과 디메틸아민 HCl 0.037 g(0.458 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

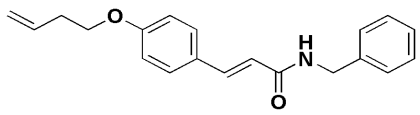
[0436] 갈색 오일(38%);

[0437] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 7.513(d, 1H, J = 15.6 Hz, Ha), 7.302(t, 1H, J = 8.0Hz, Ar- H), 7.236-7.194(m, 3H, Ar-H & Hb), 6.944(dd, 1H, J = 5.6 and 2.8 Hz, Ar-H), 5.979-5.894(m, 1H, CH_2=CH-), 4.090(t, 2H, J=6.6Hz, CH_2), 3.206(s, 3H, CH_3), 3.133-3.090(m, 2H, CH_2), 2.975(s, 3H, CH_3), 2.566-2.509(m, 2H, CH_2=CH-).

[0438] HR-FABMS Calcd. for $C_{15}H_{20}NO_2$(M^++ H) : 246.1489 Found:246.1489.

[0439]

[0440] **<실시예 41> (E)-N-벤질-3-(4-(부테-3-닐옥시)페닐)아크릴아미드의 제조**

[0441] 

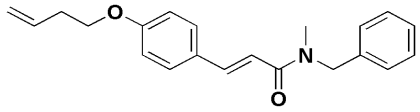
[0442] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-(부테-3-닐옥시)페닐)아크릴산 0.05g(0.229 mmol)과 벤질아민 0.05 g(0.458 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0443] 흰색 고체(55%);

[0444] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 7.633(d, 1H, J = 15.6 Hz, Ha), 7.363-7.270(m, 6 H, Ar-H), 7.251(s, 1H, NH), 7.087(d, 1H, J = 7.6 Hz, Ar-H), 7.023(t, 1H, J =2.0 Hz, Ar-H), 6.899(dd, 1H, J = 5.6 and 2.4 Hz, Ar-H), 6.381(d, 1H, J = 15.2 Hz, Hb), 5.954-5.829(m, 1H, CH_2=CH-), 5.203-5.097(m, 2H, CH_2), 4.586(d, 2H, J=5.6Hz, CH_2=CH-), 4.028(t, 2H, J=6.6Hz, CH_2) 2.578-2.520(m, 2H, CH_2).HR-FABMS Calcd. for $C_{20}H_{22}NO_2$(M^++ H) : 308.1645 Found:308.1651.

[0445]

[0446] **<실시예 42> (E)-N-벤질-3-(4-(부테-3-닐옥시)페닐)-N-메틸아크릴아미드**

[0447] 

[0448] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-(부테-3-닐옥시)페닐)아크릴산 0.05 g(0.229 mmol)과 N-벤질메틸아민 0.032 g(0.259 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

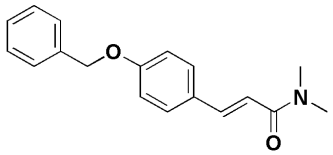
[0449] 갈색 오일(34%);

[0450] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 7.624(d, 1H, J = 15.2 Hz, Ha), 7.401-7.175(m, 9H, Hb & Ar-H), 6.975-6.921(s, 1H, Ar-H), 5.981-5.895(m, 1H, CH_2=CH-), 5.203-5.052(m, 2H, CH_2), 4.699(s, 2H, CH_2), 4.111-4.027(dt, 2H, J=6.6Hz 7.0 Hz, CH_2=CH-), 3.158(s, 3H, CH_3), 2.565-2.487(m, 2H, CH_2),

[0451] HR-FABMS Calcd. for $C_{21}H_{24}NO_2$(M^++ H) : 322.1802 Found: 322.1803.

[0452]

[0453] **<실시예 43> (E)-3-(4-(벤질옥시)페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드의 제조**

[0454] 

[0455] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-(벤질옥시)페닐)아크릴산 0.05g(0.197 mmol)과 디메틸아민HCl 0.032 g(0.394 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0456] 갈색 고체(51%);

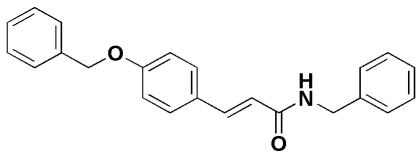
[0457] m.p. 118.1-118.3;

[0458] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 7.486(d, 1H, J = 16 Hz, Ha), 7.467-7.384(m, 5H, Ar-H), 7.355-7.295(m, 2H, Ar-H), 7.263-7.244(m, 1H, Ar-H), 7.199(d, 1H, J = 15.2 Hz, Hb), 7.021(dd, 1H, J = 5.6 and 2.4 Hz, Ar-H), 5.146(s, 2H, CH_2), 3.159(s, 3H, CH_3), 2.926(s, 3H, CH_3).

[0459] HR-FABMS Calcd. for $C_{18}H_{20}NO_2$(M^+ + H) : 282.1489 Found: 282.1486.

[0460]

[0461] **<실시예 44> (E)-N-벤질-3-(4-(벤질옥시)페닐)아크릴아미드의 제조**

[0462] 

[0463] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-(벤질옥시)페닐)아크릴산 0.05 g(0.197 mmol)과 N-벤질아민 0.05 g(0.458 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0464] 흰색 고체(30%);

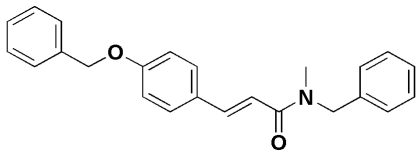
[0465] m.p.115.1-115.7;

[0466] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 7.682(s, 1H, NH), 7.551(d, 1H, J = 15.6 Hz, Ha), 7.510-7.485(m, 2H, Ar-H), 7.420-7.302(m, 8H, Ar-H), 7.267-7.223(m, 2H, Ar-H), 7.190-7.163(m, 1H, Ar-H), 7.029(dd, 1H, J = 6.0 and 2.4Hz, Ar-H), 6.750(d, 1H, J = 15.6 Hz, Hb), 5.170(s, 2H, CH_2), 4.520(d, 2H, J=6.0Hz, CH_2).

[0467] HR-FABMS Calcd. for $C_{23}H_{22}NO_2$(M^+ + H) : 344.1645 Found: 344.1647.

[0468]

[0469] **<실시예 45> (E)-N-벤질-3-(4-(벤질옥시)페닐)-N-메틸아크릴아미드의 제조**

[0470] 

[0471] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-(벤질옥시)페닐)아크릴산 0.05 g(0.197 mmol)과 N-벤질메틸아민 0.45 g(0.344 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

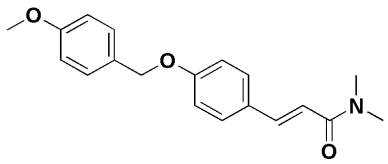
[0472] 무색 오일(23%);

[0473] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 7.62(d, 1H, J = 15.2 Hz, Ha), 7.512-7.459(m, 2H, Ar-H), 7.421-7.270(m, 9H, Ar-H), 7.243(d, 1H, J = 15.2Hz, Hb), 7.194(d, 2H, J = 7.6Hz, Ar-H), 7.051-7.000(m, 1H, Ar-H), 5.152(s, 2H, CH_2), 3.153(s, 3H, CH_3), 2.980(s, 2H, CH_2).

[0474] HR-FABMS Calcd. for $C_{24}H_{24}NO_2(M^+ + H)$: 358.1802 Found: 358.1807.

[0475]

[0476] **<실시예 46> (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드의 제조**

[0477] 

[0478] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(3-(4-메톡시벤질옥시)페닐)아크릴산 0.05 g(0.176 mmol)과 디메틸아민HCl 0.03 g(0.352 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0479] 흰색 고체(43%);

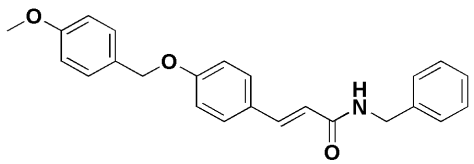
[0480] m.p.;103.2-103.7.;

[0481] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 7.516(d, 1H, J = 15.2 Hz, Ha), 7.430(dt, 2H, J =8.8 and 2.6Hz, Ar-H), 7.334-7.294(m, 2H, Ar-H), 7.235-7.211(m, 1H, Ar-H), 7.191(d, 1H, J = 15.6 Hz, Hb), 7.011(dd, 1H, J = 5.2 and 2.8Hz, Ar-H), 6.962(dt, 2H, J = 8.8 and 2.4 Hz, Ar-H), 5.080(s, 2H, CH_2), 3.810(s, 3H, CH_3), 3.212(s, 3H, CH_3), 2.977(s, 3H, CH_3).

[0482] HR-FABMS Calcd. for $C_{24}H_{24}NO_3(M^+ + H)$: 312.1594 Found: 312.1594.

[0483]

[0484] **<실시예 47> (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-N-벤질아크릴아미드의 제조**

[0485] 

[0486] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(3-(4-메톡시벤질옥시)페닐)아크릴산 0.05 g(0.176 mmol)과 N-벤질아민 0.042 g(0.352 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0487] 흰색 고체(34%);

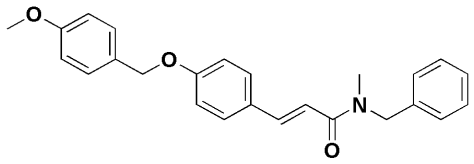
[0488] m.p.108.2-108.6;

[0489] (Yellow green Solid,); ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 7.675(s, 1H, NH), 7.548(d, 1H, J = 15.6 Hz, Ha), 7.427-7.397(m, 2H, Ar-H), 7.364-7.291(m, 5H, Ar-H), 7.266-7.219(m, 2H, Ar-H), 7.175-7.153(m, 1H, Ar-H), 7.007(dd, 1H, J = 6.0 and 2.4Hz, Ar-H), 6.951(dt, 2H, J = 6.8 and 2.6 Hz, Ar-H), 6.747(d, 1H, J = 15.6 Hz, Hb), 5.079(s, 2H, CH_2), 4.519(d, 2H, J=6.0Hz, CH_2), 3.804(s, 3H, CH_3)

[0490] HR-FABMS Calcd. for $C_{24}H_{24}NO_3(M^+ + H)$: 374.1751 Found: 374.1754.

[0491]

[0492] **<실시예 48> (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-N-벤질-N-메틸아크릴아미드의 제조**

[0493] 

[0494] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(3-(4-메톡시벤질옥시)페닐)아크릴산 0.05 g(0.176 mmol)과 N-벤질메틸아민 0.043 g(0.352 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

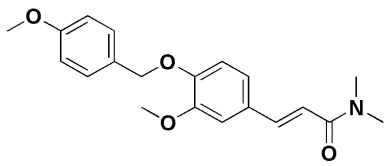
[0495] 흰색 고체(18%);

[0496] m.p. 61.2-61.8.;

[0497] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 7.618(d, 1H, J = 15.2 Hz, Ha), 7.434-7.272(m, 10H, Ar-H), 7.242(d, 1H, J = 15.2 Hz, Hb), 7.018(d, 1H, J = 9.2Hz , Ar-H), 6.965-6.916(m, 2H, Ar-H), 5.062(s, 2H, CH_2), 4.697(s, 2H, CH_2), 3.802(s, 3H, CH_3), 3.155(s, 3H, CH_3).HR-FABMS Calcd. for $C_{25}H_{26}NO_3(M^+ + H)$: 388.1907 Found: 388.1911.

[0498]

[0499] **<실시예 49> (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N,N-디메틸아크릴아미드의 제조**

[0500] 

[0501] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.176 mmol)과 디메틸아민HCl 0.03 g(0.352 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0502] 흰색 고체(16%);

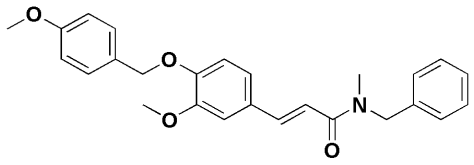
[0503] m.p. 83.4-83.7.;

[0504] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 7.493(d, 1H, J = 15.2 Hz, Ha), 7.415(d, 2H, J = 8.8Hz, Ar-H), 7.312(d, 1H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 7.157(d, 1H, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.071(d, 1H, J = 15.2 Hz, Hb), 7.052(s, 1H, Ar-H), 6.948(m, 2H, J = 8.8 Hz, Ar-H), 5.077(s, 2H, CH_2), 3.857(s, 3H, CH_3), 3.807(s, 3H, CH_3), 3.181(s, 3H, CH_3), 2.963(s, 3H, CH_3).

[0505] HR-FABMS Calcd. for $C_{20}H_{24}NO_4(M^+ + H)$: 342.1700 Found: 342.1705.

[0506]

[0507] **<실시예 50> (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)-3-메톡시페닐)-N-벤질-N-메틸아크릴아미드의 제조**

[0508] 

[0509] 상기 실시예 3에서 (E)-3-(4-(4-메톡시벤질옥시)3-메톡시페닐)아크릴산 0.05 g(0.176 mmol)과 N-벤질메틸아민 0.042 g(0.352 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법을 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0510] 갈색 오일(14%);

[0511] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 7.591(d, 1H, J = 15.2 Hz, Ha), 7.417-7.171(m, 9H, Ar-H), 7.115(d, 1H, J = 15.2 Hz, Hb), 7.060-7.026(m, 1H, Ar-H), 6.938(d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar-H), 5.072(s, 2H, CH_2), 4.683(s, 2H, CH_2), 3.851(s, 3H, CH_3), 3.798(s, 3H, CH_3), 3.113(s, 3H, CH_3).

[0512] HR-FABMS Calcd. for $C_{26}H_{28}NO_4(M^+ + H)$: 418.2013 Found: 418.2019.

[0513] 본 발명에 따른 화합물의 뇌신경 세포의 보호효과를 알아보기 위해 하기 실험을 수행하였다.

[0514] **<실험예 1> 산화 스트레스가 유도된 뇌 신경 세포에 대한 생리활성 보호효과 측정**

[0515] **세포 배양**

[0516] 10 계대(passages)를 넘지 않은 도파민 신경 세포 SN4741을 사용하였다. 세포는 종래 기술한 방법에 따라(Son et al., 1999, Chun et al., 2001), DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium; Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), 10% 소 태아 혈청(Invitorgen, Carlsbad, CA, USA), 페니실린(100 units/㎖)-스트렙토마이신(100 mg/㎖), 1% 글루코즈 및 L-글루타민(2 mM)을 첨가한 RF 배지를 사용하여 33℃, 5% CO_2에서 배양하였다. 세포는 2.2 $\times 10^5$ 세포/60㎜ 디쉬 및 1.0×10^5 세포/12-웰 플레이트로 평판하였다.

[0517]

[0518] **약물 처리**

[0519] 산화 스트레스(OS)는 과산화수소(Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo, USA)를 PBS 로 희석하여 100 μM 농도로 처리하였다.

[0520] 대조약물로 트롤록스(Biomol, NY, USA)는 에탄올에 녹여서 100 μM 농도로 처리하고, 본 발명에 따른 화합물은 각각 디메틸 설폭사이드(DMSO)에 녹여서 5 μM 농도로, 산화 스트레스를 처리하기 1 시간 전에 수행하였다.

[0521] **세포 사멸 실험 및 뇌세포 보호 작용 분석**

[0522] SN4741 세포의 생존력은 MTT 측정실험(Mosmann, 1983) 방법으로 측정하였다. MTT 테트라졸리움 화합물은 세포 안의 효소에 의하여 불용성의 보라색 포르마잔 화합물로 전환된다. DMSO에 녹인 본 발명에 따른 화합물 용액을 96-웰 플레이트로 옮겨서 ELISA 플레이트 리더기로 540 nm의 흡광도를 측정하였다. 또한 670 nm의 흡광도를 측정하여 백그라운드를 측정하였다.

[0523]

[0524] **웨스턴블랏 분석**

[0525] 약물 처리 후, 처리 시간에 따라, 시료를 준비하기 위하여 SN4741 세포를 차가운 PBS로 세척하고, 포스파타아제 억제제 혼합물(Roche, Basel, Switzerland)을 첨가한 RIPA 완충용액으로 얼음 위에서 30 분동안 세포를 용해하였다. 상기 용해물은 4 ℃에서 14000 rpm으로 15 분동안 원심분리 하여 응집체를 제거하였다.

[0526] 시료는 소혈청 알부민을 기준으로 브레드퍼드(Bradford)법을 사용하여 단백질 농도를 측정한 뒤 동일한 양의 시료를 10-14% SDS-폴리-아크릴아미드 겔로 분리하여 적신 폴리비닐리덴 디플루오라이드(PVDF) 멤브레인(Bio-Rad, Hercules, CA, USA)으로 옮겼다. PVDF 멤브레인은 0.1% 트윈 20을 첨가한 TBS로 세척하였고, 비특이적 결합(nonspecific binding)을 막기 위하여 5% 탈지분유를 사용하였다.

[0527] 1차 항체는 토끼 다중클론성 항-포스포-mTOR(1:2000), 토끼 다중클론성 항-비포스포-mTOR(1:2000), 토끼 다중클론성 항-포스포-S6K(1:2000), 토끼 다중클론성 항-비포스포-S6K(1:2000), 토끼 다중클론성 항-베클린 1(1:2000), 토끼 다중클론성 항-LC3(1:2000), 토끼 다중클론성 항-카스페이즈(Caspase)-3(1:2000), 염소 다중클론성 항-액틴(1:4000)을 사용하여 각각 자가소화작용(autophagy) 및 세포사멸(apoptosis)의 마커 발현을 확인하였다. 1차 항체는 산타 크루즈 바이오테크놀로지(Santa Cruz Biotechnology)(Actin; Santa Cruz, CA, USA),

세포 시그널링(Cell signaling)(phosphor-mTOR, mTOR, phosphor-S6K, S6K, Caspase-3, LC3; Danvers, MA, USA), ABGENT(Beclin1; San Diego, CA, USA)에서 구입하였다.

[0528] 적절한 2차 항체로 양고추냉이 과산화 효소(horseradish peroxidease)가 연결된 항-염소, 항-토끼, 항-마우스 IgG(Bio-Rad, Hercules, CA, USA)를 사용하였다.

[0529] 면역반응(Immunoreactive band)는 ECL 화학발광기(Amersham Biosciences, GE Healthcare, Buckinghamshire, UK)를 사용하여 시각화하여 바이오맥스 라이트 코닥 필름(BioMax Light Kodak film)에 나타내었다.

[0530]

[0531] **정량과 통계처리**

[0532] 통계적 유의성을 위하여 두 집단 비교에는 스튜던트 테스트(Student's t test)를 사용하였고, 여러 집단의 비교에는 일원배치분산분석(one-way ANOVA)을 사용한 뒤, 두네트의 비교 사후 검정법(Dunnett's comparison post-hoc test)으로 사후검정 하였다.

[0533] 상기 실험 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0534]

실시예	세포생존률(%) (5 μM)
실시예 1	67.57±4.35
실시예 2	63.94±0.84
실시예 3	53.90±1.66
실시예 4	N.T
실시예 5	58.36±1.94
실시예 6	53.04±4.48
실시예 7	54.46±1.49
실시예 8	59.36±1.99
실시예 9	N.T
실시예 10	52.20±1.52
실시예 11	N.T
실시예 12	57.01±4.14
실시예 13	90.28±2.59
실시예 14	N.T
실시예 15	65.77±5.24
실시예 16	49.71±2.06
실시예 17	86.91±2.87
실시예 18	54.37±1.88
실시예 19	55.57±1.11
실시예 20	71.85±2.20
실시예 21	69.19±2.73
실시예 22	69.19±2.73
실시예 23	72.42±3.86
실시예 24	53.04±1.62
실시예 25	57.65±0.23
실시예 26	74.47±2.70
실시예 27	53.04±1.62
실시예 28	57.43±2.51
실시예 29	50.95±1.94
실시예 30	57.03±1.39
실시예 31	61.71±2.92
실시예 32	60.69±0.59
실시예 33	N.T
실시예 34	N.T
실시예 35	58.18±0.14

실시예 36	54.99±3.94
실시예 37	63.92±1.57
실시예 38	58.25±1.35
실시예 39	60.69±0.19
실시예 40	N.T
실시예 41	57.67±1.98
실시예 42	58.04±0.08
실시예 43	64067±1.90
실시예 44	53.69±3.88
실시예 45	58.88±0.69
실시예 46	61.49±10.8
실시예 47	56.98±4042
실시예 48	65.75±2.80
실시예 49	63.40±2.47
실시예 50	53.29±2.60
무처리군	100.00±3.85
OS(산화적스트레스)	62.94±4.61
약물대조군(트롤록스)	73.61±5.69

[0535] (N.T.: not tested)

[0536] 표 2에 나타낸 바와 같이, SN4741 도파민 신경세포에 산화 스트레스(oxidation stress)를 준 후, 세포사멸억제 효과를 측정한 결과, 산화 스트레스에 의한 뇌신경 세포의 보호 효과가 우수한 것으로 확인되었고, 특히, 실시예 13(90.28±2.59), 실시예 17(86.91±2.87) 및 실시예 26(74.47±2.70)의 화합물의 경우, 종래 비타민 E와 같이 항산화 역할을 하는 트롤록스(73.61±5.69)보다 약 10-30% 이상 뇌신경 세포의 보호 효과가 매우 우수한 것으로 확인되었다.

[0537] 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 산화를 유도한 뇌신경 세포에 대하여 보호효과가 우수하므로 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 또는 뇌신경 세포 보호용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0538] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 알콕시페닐프로펜온 유도체는 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0539] **<제제예 1> 산제의 제조**

[0540] 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체 2 g

[0541] 유당 1 g

[0542] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조하였다.

[0543] **<제제예 2> 정제의 제조**

[0544] 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체 100 mg

[0545] 옥수수전분 100 mg

[0546] 유당 100 mg

[0547] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0548] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0549] **<제제예 3> 캡슐제의 제조**

[0550] 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체 100 ㎎

[0551] 옥수수전분 100 ㎎

[0552] 유당 100 ㎎

[0553] 스테아린산 마그네슘 2 ㎎

[0554] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0555] **<제제예 4> 주사제의 제조**

[0556] 화학식 1의 알콕시페닐프로펜온 유도체 100 ㎎

[0557] 만니톨 180 ㎎

[0558] $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ 26 ㎎

[0559] 증류수 2974 ㎎

[0560] 통상적인 주사제의 제조방법에 따라, 상기 성분들을 제시된 함량으로 함유시켜 주사제를 제조하였다.